

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10095729 A**(43) Date of publication of application: **14.04.98**

(51) Int. Cl.

A61K 31/19**A61K 9/70****A61K 9/70****A61K 47/12****A61K 47/14**(21) Application number: **09121002**(22) Date of filing: **12.05.97**(30) Priority: **05.09.96 KR 96 9638430**(71) Applicant: **JEIL PHARMACEUT CO LTD**(72) Inventor: **HOO KYUN CHOI
YOUN YU CHOO**

**(54) COMPOSITION FOR PERCUTANEOUS
DELIVERY SYSTEM CONTAINING
NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY AGENT
AS ACTIVE COMPONENT**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a composition for a percutaneous delivery system having excellent skin-penetration effect and exhibiting high analgesic and antiinflammatory effect by dispersing a nonsteroidal antiinflammatory agent in a specific polymer base.

SOLUTION: A nonsteroidal antiinflammatory agent such as a propionic acid derivative is dispersed in a non-polar tacky polymer base. The polymer base is preferably free from functional group such as natural rubber, butyl rubber, polyisobutylene and polystyrene. The total amount of the nonsteroidal antiinflammatory agent is 0.5-30wt.% based on the total weight of the composition

excluding the releasing paper and the backing layer. The propionic acid derivative is preferably ketoprofen, flurbiprofen, loxoprofen and pranoprofen, especially ketoprofen. The composition may be further incorporated with one or more compounds selected from a dissolution assistant, an absorbefacient, a plasticizer, a tackifier and an antioxidant.

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-95729

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月14日

(51)Int.Cl. ⁸		識別記号	F I		
A 6 1 K	31/19	A B E	A 6 1 K	31/19	A B E
	9/70	3 3 3		9/70	3 3 3
		3 6 3			3 6 3
	47/12			47/12	G
	47/14			47/14	G
審査請求 有 請求項の数17 O L (全 6 頁)					

(21)出願番号	特願平9-121002	(71)出願人	597065400
(22)出願日	平成9年(1997)5月12日		ジェイイー アイエル ファーマシューテ
(31)優先権主張番号	3 8 4 3 0 / 1 9 9 6		ィカル カンパニー リミテッド
(32)優先日	1996年9月5日		大韓民国 ソウル セオチョーク パンボ
(33)優先権主張国	韓国 (K R)		ードン 745-5
		(72)発明者	ホー キュン チョイ
			大韓民国 クワンギューシ ドンーク ハ
			ックードン 768 ビュングワ マンショ
			ン 3-1408
		(72)発明者	ヨウン ユー チョー
			大韓民国 クワンギューシ ナムーク パ
			エクンードン 592-14
		(74)代理人	弁理士 中村 稔 (外6名)

(54) 【発明の名称】 活性成分として非ステロイド性抗炎症薬を含有する経皮デリバリーシステムの組成物

(57) 【要約】

【課題】 皮膚透過効果が優れていて、良好な鎮痛効果及び抗炎症効果を発揮する、活性成分としての非ステロイド性抗炎症薬を含有する経皮デリバリーシステムの組成物を提供する。

【解決手段】 活性成分としての非ステロイド性抗炎症薬及び高分子基剤を含有する経皮デリバリーシステムの組成物であって、プロピオン酸誘導体から選ばれた1又はそれ以上の該抗炎症薬が非極性粘着性高分子基剤中に分散されていることを特徴とする組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 活性成分としての非ステロイド性抗炎症薬及び高分子基剤を含有する経皮デリバリーシステムの組成物であって、プロピオン酸誘導体から選ばれた 1 又はそれ以上の該抗炎症薬が非極性粘着性高分子基剤中に分散されていることを特徴とする組成物。

【請求項 2】 非極性粘着性高分子基剤が官能基のない非極性高分子物質であることを特徴とする、請求項 1 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 3】 官能基のない非極性粘着性高分子基剤が天然ゴム、ブチルゴム、ポリイソブチレン、ポリスチレン、ポリイソプレン、ポリブタジエン、ポリエチレン/ブチレン、ポリエチレン/プロピレン及びそれらの共重合体、及び同様の溶解度常数を有する他のポリマーから選択されることを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 4】 非ステロイド性抗炎症薬の総量が、離形紙及び背面層を除いた組成物の総重量の 0.5～30 重量%の範囲であることを特徴とする請求項 1 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 5】 プロピオン酸誘導体が、ケトプロフェン、フルビプロフェン、ロキソプロフェン及びブラノプロフェンから選択されていることを特徴とする請求項 1 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 6】 プロピオン酸誘導体がケトプロフェンであることを特徴とする請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 7】 組成物がさらに溶解補助剤、吸収補助剤、加塑剤、粘着付与剤および抗酸化剤からなる群から選択された 1 つあるいは 2 つ以上の添加剤を含むことを特徴とする請求項 1 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 8】 溶解補助剤又は吸収補助剤が、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪アルコール、プロピレングリコール及びその脂肪酸エステル、エチレングリコールモノエチルエーテル、及び活性成分に対して 50 mg/ml より大きい溶解度を有する任意の親油性溶剤からなる群から選択された 1 つあるいは 2 つ以上の混合物であることを特徴とする請求項 7 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 9】 溶解補助剤および吸収補助剤の含量が、離形紙及び背面層を除いた組成物の総量の 0.01～35 重量%の範囲であることを特徴とする請求項 7 又は 8 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 10】 加塑剤が、ポリブテン、パラフィンワックス、石油オイル、コールタール蒸留液、ロジン、塩素化炭化水素及びエステル、及び長脂肪族側鎖を持つフタル酸エステルからなる群から選択されていることを特徴とする請求項 7 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 11】 加塑剤の含量が、離形紙及び背面層を除いた組成物の総量の 0.1～60 重量%の範囲であることを特徴とする請求項 7 又は 10 に記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 12】 粘着付与剤が、ロジンおよびその誘導体、炭化水素樹脂、芳香族樹脂、混合性樹脂、アルキル化フェノール、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、エステルガム、水素化エステル、及び低分子量のポリイソブチレンからなる群から選択されていることを特徴とする請求項 7 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 13】 粘着付与剤の含量が、離形紙及び背面層を除いた組成物の総量の 0.1～70 重量%の範囲であることを特徴とする請求項 7 又は 12 に記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 14】 抗酸化剤が、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール及びトコフェロールからなる群から選択されていることを特徴とする請求項 7 記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

20 【請求項 15】 抗酸化剤の含量が、離形紙及び背面層を除いた組成物の総量の 0.001～5 重量%の範囲であることを特徴とする請求項 7 又は 14 に記載の経皮デリバリーシステムの組成物。

【請求項 16】 請求項 1 記載の活性成分がマトリックスの形態の基質層に分散されているか、あるいは該活性成分に加えてさらに請求項 7 記載の 1 又はそれ以上の添加剤が基質層に添加されている経皮デリバリーシステムであって、該基質層が離形紙と背面層の間に適用されて、該基質層が単層構造として又は 2～5 層の多層構造として適用された経皮デリバリーシステム。

30 【請求項 17】 ステロイド性抗炎症薬である活性成分が、多層基質層のうち任意の 1 またはそれ以上の層に分散されていることを特徴とする請求項 16 記載の経皮デリバリーシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、例えばケトプロフェンといったプロピオン酸誘導体のような非ステロイド性抗炎症薬を含有する経皮デリバリーシステムの組成物に関するもので、より具体的には、前記のような非ステロイド性抗炎症薬を非極性高分子に分散させて、その熱力学的活性度を持続的に極大化させ、かつ必要な場合、溶解補助剤あるいは吸収促進剤として脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸アルコール、プロピレングリコール、プロピレングリコール脂肪酸エステル、オレイン酸、オレインアルコール、エチレングリコールモノエチルエーテルあるいはその混合物を使用して活性成分の皮膚透過度を増加させた、改善された経皮デリバリーシステムのための組成物に関するものである。

50 【0002】

【従来の技術】ケトプロフェンは関節炎、骨関節炎、筋肉痛等に使用される鎮痛作用を有する非ステロイド性抗炎症薬である。しかしながら、ケトプロフェンを経口で投与した場合、多くの患者から胃腸障害が発生し、及びその生物学的半減期が短くて通常一日3～4回投与しなければならない短所がある。特に、関節炎患者は、薬物を持続的に長期間にわたって投与しなければならないので、副作用の発生頻度が高い。これらの副作用及び不便さから、経口投与以外の適当な投与経路を開発する必要がある。一般に、活性成分が経皮的に運搬されるときには、胃腸障害を防止することが出来る。また、活性成分が高分子マトリックスより一定速度で持続的に放出されるので、その投与回数を減らすことが出来る。上述の利点から、経皮デリバリーシステムが非ステロイド性抗炎症薬以外の多様な薬物において適用されている。このような経皮デリバリーシステムは、さらに肝の初回通過効果を避ける等という多くの長所を有しているが、生体防御メカニズムとしての皮膚が薬物に対して低い透過度を持っているので、薬効が比較的強力な薬物だけに適用されている。

【0003】現在、経皮デリバリーシステムとして販売されている薬物は、スコポラミン、ニトログリセリン、クロニジン、フェンタニル、ニコチン、エストラジオール等がある。これらのシステムは大きくマトリックス型と貯蔵層 (reservoir) 型に分けられている。マトリックス型は、薬物を高分子マトリックスや粘着剤に分散させるもので、貯蔵層型は、制御膜を利用して薬物の放出を調節する形式である。経皮デリバリーシステムのもっと大きな短所は、前記で説明した通り、皮膚を通過する活性薬物の透過率がかなり低いことである。そこで、この剤形の開発のためには、透過率を増加させることが必要である。特に、ケトプロフェン等のように比較的その1日使用量が高い非ステロイド性抗炎症薬においては、その透過率を極大化させることがかなり重要であると見られる。韓国特許公開第92-21137号では、吸水能力の異なるアクリル樹脂を多層構造につくり、皮膚と接触する粘着層に薬物を最大限に溶解させて製造した経皮吸収剤が提案されている。しかし、薬物の皮膚透過性は単純にその溶解度を増加させて改善することはなく、この韓国特許公報は、その粘着層において持続的に薬物の飽和濃度を維持させる方法を開示していない。

【0004】即ち、一般に皮膚を通ずる薬物の吸収過程は単純拡散により起こる。その薬物吸収量は、一般的に薬物の濃度勾配に比例するといわれているが、より正確には次の式のような Fick の法則により、薬物の化学ポテンシャルに比例する。

$$J \propto d\mu / dx$$

式中、

J : 単位時間と単位面積当り、透過された薬物の量 ;

μ : 薬物の化学ポテンシャル ;

x : 膜の厚さ。

また、化学ポテンシャルと熱力学的活性度の間に次のような関係が成立する。

$$\mu = \mu^{\circ} + RT \ln a$$

式中、

μ° : 標準状態での化学ポテンシャル。

R : 気体常数

T : 絶対温度

a : 熱力学的活性度。

10 さらに、熱力学的活性度と濃度との間に次のような関係が成立する。

$$a = \gamma' C$$

式中、 γ' は活性度係数であり、Cは濃度である。

【0005】上記式から薬物濃度が低いと、活性度係数が1になり、熱力学的活性度と濃度との間に直線関係が成立する。しかしながら、該薬物濃度がある程度に到達すると、活性度係数が減少して直線関係が維持されなくなる。薬物の熱力学的活性度は飽和溶液の場合に最大になり、この時の値は1である。従って、薬物の透過率を極大化するためには、製剤を使用する期間に継続的に飽和濃度を維持しなければならない。単純拡散以外に薬物が皮膚を透過するもう1つの機転は、溶媒による運搬作用である。このため、高い皮膚透過性と薬物の溶解性を有する溶媒の適切な選択が必要となる。

【0006】その他、従来、非ステロイド性抗炎症薬を経皮吸収剤に適用させた例として、日本特許公開平7-233050号は非ステロイド性抗炎症薬と筋肉弛緩剤を活性成分とする外用局所貼付剤の組成物を開示しているが、使用する粘着剤の物理化学的特性による効能変化について記していない。また、日本特許公開平6-135828号は、粉末状ポリアクリル酸と水溶性高分子を基剤とする外用局所貼付剤の組成物について記しているが、その特許では活性成分の熱力学的活性度を考慮していないので、高い皮膚透過度を期待し難い。一方、WONo. 93/04677では、高分子基剤としてスチレン-イソプレン-スチレン共重合体を使用し、L-メントールとロジンエステル誘導体の適切な混合物を非ステロイド性抗炎症薬の溶解剤又は放出促進剤として使用することが出来ることを記している。しかし、L-メントールにより皮膚刺激といった幾つかの副作用が誘導され、その組成物の治療効果は背面層のタイプによって変動する可能性がある。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記のような短所を補完するため、経皮吸収及び単純拡散による理論的根拠のもとに、前記非ステロイド性抗炎症薬の活性成分の経皮吸収を大きく増進させて、生体内利用率を向上させることが出来る新たな経皮デリバリーシステムを開発するように、非極性高分子を基剤とする粘着層に非ステロイド性薬物を分散し、必要によりその活性薬物に

に対する溶解度が50mg/ml以上であり、皮膚透過度が比較的に良好な溶媒を溶解補助および吸収補助剤としてさらに添加して、活性成分の経皮吸収を著しく増加させる新規な経皮デリバリーシステムの組成物を提供することにその目的がある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは経皮吸収或いは単純拡散による理論的根拠のもとに、活性成分の生体内利用率を促進するように設計された新規な経皮デリバリーシステムを開発するように努力した。その結果、非極性高分子を基剤とする粘着剤が、熱力学的活性を極大化することによって活性成分の経皮の吸収を改善すると同時に、良好な皮膚粘着性、適切な内部凝集力、活性成分に関する良好な安定性といった理想的な物理的特性を有する鎮痛経皮デリバリーシステムを提供できることが見出された。本発明は、活性成分として非ステロイド性抗炎症薬を高分子基剤に含有させることからなる経皮デリバリーシステムの組成物において、非極性粘着性高分子基剤に、プロピオン酸誘導体の成分から選ばれた1つ、或いはその以上の非ステロイド性抗炎症薬である活性成分が分散されていることをその特徴とする。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明をもっと詳細に説明すれば、次のようである。ケトプロフェン等のプロピオン酸誘導体は非ステロイド性抗炎症薬の1種であり、その物理化学的特性上、アクリル高分子を基剤とする接着剤に対して比較的高い親和性、従って高い溶解性を持ち、そのアクリル高分子の内に残在しようとする傾向がある。よって、アクリル高分子からのその放出速度は遅くなり、皮膚を通じて運ばれる薬物の量は少なくなる。このような欠点に基づいて、活性成分を高分子基剤に適用する時、該活性成分の皮膚透過速度を改善するために、吸収促進剤の使用が必要となる。しかしながら、単純に透過促進剤を使用する場合でも、その効果に限界があつて、他の種類の高分子基剤を利用する必要がある。

【0010】従って、本発明では、従来と違って高分子基剤として各種の成分を適用して研究した結果、非極性高分子基剤を使用すればケトプロフェン等の活性成分の熱力学的活性度が極大化され、高分子基剤との物理化学的な性質の差によって高分子からの放出速度が極大化される。結果として、非ステロイド性薬物の経皮投与による吸収率を予期しないほど向上させて高い生体内利用率を得られた。本発明において使用できるプロピオン酸誘導体の例としては、例えば、ケトプロフェンをはじめ、フルビプロフェン、ロキソプロフェン、プラノプロフェン等が用いられる。非極性高分子としては、官能基のない非極性高分子物質がその物理化学的特性からもっと望ましい。本発明において使用できる非極性高分子基剤としては、例えば、天然ゴム、ブチルゴム、ポリイソブチレン等や、ポリスチレン、ポリイソブレン、ポリブタ

ジエン、ポリエチレン/ブチレンあるいはポリエチレン/プロピレンやそれらの共重合体を利用することができる。その他にも、前記に示した高分子と溶解度常数が類似する高分子も利用することができる。

【0011】また本発明によると、前記に説明したように、非極性高分子の使用により生体内利用率が大きく増加されるが、もっと驚くべきことには、これに加えて活性成分に対する溶解度が50mg/ml以上であり、それ自体の皮膚透過度も比較的に良好な溶媒を添加すると、非ステロイド性薬物の溶解度を向上させるだけでなく、溶媒による運搬作用により薬物の吸収率をも高めて生体内利用率をより増進することが出来る。このように溶解補助剤及び/又は吸収補助剤として使用することが出来る適当な溶媒の例としては、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪アルコール、プロピレングリコール或いはその脂肪酸エステルおよびエチレングリコールモノエチルエーテルからなる群から選択された1又は2以上のものが挙げられる。加えて、活性成分に対して50mg/ml以上の溶解度を示す任意の親油性の溶媒もまた使用することが出来る。

【0012】本発明では、生体内利用率をもっと増加するために、当技術分野でよく知られている種々の吸収補助剤を組成物に添加することができる。上述の吸収補助剤の例としては、アルキルスルフォキシド、アゾン (azone) 及びその誘導体、ピロリドン及びその誘導体、非イオン性およびイオン性界面活性剤、脂肪酸、脂肪酸エステル、尿素及びその誘導体、アルコール類及びグリコール等が挙げられる。また、使用される高分子の種類により加塑剤や粘着付与剤を使用することが出来る。当技術分野で公知の任意の加塑剤や粘着付与剤を本発明に使用することができるが、加塑剤は、製剤中において使用される高分子と溶解度常数が類似しなければならない。可塑剤の例としては、ポリブテン、パラフィンワックス、石油オイル、コールタール蒸留液、ロジン、塩素化炭化水素及びエステル、長脂肪族側鎖を有するフタル酸エステル等が挙げられる。粘着付与剤も広く知られた成分を使用することができ、その例としては、ロジンおよびその誘導体、炭化水素樹脂、芳香族樹脂、樹脂混合物、アルキル化フェノール、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、エステルガム、水素化エステル及び低分子量のポリイソブチレン等が挙げられる。このように本発明により構成された成分の混合物は、経皮デリバリーシステムの製造に利用されている市場で入手可能な背面層や離形紙に適用する。

【0013】本発明で使用される各成分の使用量について、以下により具体的に説明する。活性成分であるプロピオン酸誘導体の濃度範囲は、背面層及び離形紙を除いた全組成物の重量の0.1~30重量%であり、好ましくは0.5~20重量%である。活性成分の含量が0.1%より少ないと、十分な臨床効果を期待し難いし、30%を

超えてもそれ以上の臨床効果を期待することが出来ない。溶解補助剤および吸収補助剤として使用する溶媒の濃度範囲は、背面層及び離形紙を除いた全組成物の重量の0.01～35重量%であり、好ましくは0.1～15重量%を含有することが出来る。溶媒量が0.01%未満であれば、皮膚透過の増進効果が十分でない、35重量%を超えると、粘着力が低下してその商品価値が劣る。加塑剤の濃度範囲は、高分子基剤の特性によりその量を適切に調節しなければならないが、通常は背面層及び離形紙を除いた全組成物の重量の0.1～60重量%であり、好ましくは1～40重量%である。加塑剤の量が0.1重量%未満であると高分子基剤の柔軟性が無くなり、60重量%を超えると皮膚付着性が不適合になる。

【0014】また、使用する高分子基剤の種類により、適当な粘着力を提供するように粘着付与剤を添加する必要がある。粘着付与剤の濃度範囲は、背面層及び離形紙を除いた全組成物の重量の0.1～70重量%であり、好ましくは0.1～60重量%である。粘着付与剤が0.1重量%未満であると、粘着力が劣って皮膚によく貼れないし、70重量%を超えると、皮膚から取り外すことが難しく、皮膚に残留する可能性があつて不適切である。高分子基剤および活性成分の酸化による分解を防止するため、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール等のすでによく知られた市場で入手可能な抗酸化剤を添加することができる。抗酸化剤の濃度範囲は、背面層及び離形紙を除いた全組成物の重量の0.001～5重量%であり、好ましくは0.01～2重量%である。抗酸化剤の量が0.001重量%より少ないと、十分な抗酸化効果を期待し難いし、5%を超えると、その以上の抗酸化効果は見られない。

【0015】前記に説明した成分の他、非極性の高分子基剤を使用して全体を100重量%になるようにする。もし粘着性高分子基剤の重量%が低すぎると、粘着力が低下され、及び活性成分の貯蔵能力が低くなって望ましくない。従つてこの望ましくない問題を克服するため及び本発明の目的を達成するために、高分子基剤の重量比率を増加させるべきである。本発明により選択された成分を混合した後、その混合物を、図1及び図2に示されるように、離形紙(1)、(11)及び背面層(2)、(12)の間に単層として又は2～5層の積層構造として適用し、基質層(3)、(13a)、(13b)、(13c)を形成する。積層させた多層構造で製造する時には、活性成分を単一の層だけに添加することができるし、幾層にも入れることもできる。

【0016】基質層(3)、(13a)、(13b)、(13c)を形成する方法をより詳細に説明する。適用しようとする選択された成分の混合物を、脂肪族炭化水素およびトルエン、ハロゲン化された溶媒、又はそれらの混合物に溶かし、あるいは加熱して溶かす。その混合物を、予め決めた厚さで離形紙(1)に塗布して、適当

な乾燥の後、背面層(2)へ転写する。その混合物はまた、背面層(2)へ直接に塗布することもできる。多層構造で製造する時には、上述の操作を繰り返すことができる。あらゆる場合において、背面層(2、12)の反対側は、図1および図2に示したように、離形紙(1、11)が付着して、使用する時に離形紙(1、11)を取り外して皮膚に付着する。このように、本発明により製造された経皮投与製剤の最終製品の形態は、離形紙(1、11)と背面層(2、12)の間に薬物、あるいは薬物と適当な添加物の含まれた高分子マトリックス形態の基質層(3、13a、13b、13c)が介する構造からなっている。以下、本発明を実施例に基づいて詳細に説明する。本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0017】

【実施例1】3gのケトプロフェン、低分子量(分子量範囲40,000～60,000)と中間分子量(分子量範囲1,000,000～1,500,000)の60:40混合物のグレードのポリイソブチレンを28g、14gの液体パラフィン、1.5gのプロピレングリコールモノラウレート、28mgのブチルヒドロキシトルエンをヘキサン/トルエン混合物に溶解して、完全に溶解するまで攪拌した。この混合物を離形紙に塗布して50℃で30分間乾燥して厚さが70μmになるようにした(層A)。層Aと同様の操作で、ケトプロフェンを除く上述の全ての成分をヘキサンに溶かした。その混合物を離形紙に塗布して50℃で30分間乾燥して厚さが70μmになるようにした(層B)。層Bと同様の操作で、低分子量と中間分子量の50:50混合物のグレードのポリイソブチレンを使用した以外は層Bの全ての成分を溶解した。その混合物を、離形紙に塗布して50℃で30分間乾燥して厚さが70μmになるようにした(層C)。層Cを背面層へロールで転写して、離形紙をその後除いた。次いで層Bを層Cの上へ積層し、次いで層Aを層B上へ積層した。層A上に付着している離形紙は、製品を使用するまで除かなかった。70cm²の大きさにカットすることによって、30gのケトプロフェンを含む最終製品を得た。

【0018】

【実施例2】プロピレングリコールモノラウレートのかわりに1.5gのプロピレングリコールを使用した以外は、実施例1と同じ操作を行った。

【実施例3】プロピレングリコールモノラウレートのかわりに1.5gのイソプロピルミリステートを使用した以外は、実施例1と同じ操作を行った。

【実施例4】プロピレングリコールモノラウレートのかわりに1.5gのエチレングリコールモノエチルエーテルを使用した以外は、実施例1と同じ操作を行った。

【実施例5】液体パラフィンのかわりに14gのポリブテンを使用した以外は、実施例1と同じ操作を行った。

【実施例6】層Cを使用しなかった以外は、実施例1と

同じ操作を行った。

【0019】

【実験例】前記実施例1～6で製造したケトプロフェン含有する経皮デリバリーシステム及び対照として市販の製品（ケトプロフェンデリバリーシステムプラスター、ケトトップ（KETOTOP））を、それぞれ、無毛マウスの皮膚を利用して皮膚透過度を測定した。この実験では、約8～12週齢の無毛マウスを用い、その皮膚を“Flow-through”拡散セルに搭載した。実験しようとする製品をその面積が2cm²になるように円形に切って皮膚に付着させた。レシーバーセルの媒体として磷酸塩緩

* 衝液（pH7.4）を使用し、温度は37℃で維持した。2.5時間の間隔で20時間、試料を収集して、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）を利用して定量した後、時間による薬物透過量を計算した。高速液体クロマトグラフィの移動相としては、メタノール：水：磷酸（800：199：1）混合液を用い、固定相はZorbax Rx C8を使用し、250nmの紫外部で測定した。このとき、始めの12時間における単位時間当たり及び単位面積当たり、透過された薬物量の平均は次の表1のとおりである。

10 【0020】

【表1】

初めの12時間のあいだに測定したケトプロフェンの平均皮膚透過液（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ）

試料	平均皮膚透過速度（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ）
実施例1	17.7
実施例2	16.8
実施例3	18.0
実施例4	15.1
実施例5	16.5
実施例6	15.8
市販の製品	4.7

【0021】表1から判るように、本発明の非ステロイド性抗炎症薬を含む経皮デリバリーシステムのための組成物は、従来の製品と違って非極性ポリマーを基剤ポリマーとして使用しているの、市販の製品よりも優れた皮膚透過性を有する。さらに必要とあれば、溶解補助剤、吸収補助剤、加塑剤及び粘着付与剤からなる群から選ばれる1又はそれ以上の成分を添加することで、従来の製品と比較して活性成分の皮膚透過性を有意に増進させることができる。

【0022】

【発明の効果】前記に説明したように、本発明による活性成分として非ステロイド性抗炎症薬を有する経皮デリバリーシステムの場合、従来の製品と異なってその高分子基剤の成分として非極性高分子物質を使用することにより皮膚透過効果が優れ、また必要に応じて添加剤として溶解補助および吸収補助剤、加塑剤、粘着剤の中から ※40

※選択された1つ以上の成分を混合、使用して従来に比べて活性成分の皮膚透過度を著しく増加する効果がある。本発明の経皮デリバリーシステムは、ケトプロフェンといった非ステロイド性抗炎症薬の1種であるプロピオン酸誘導体の経皮吸収において、及びまた物理的特性において優れていて、良好な鎮痛効果及び抗炎症効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

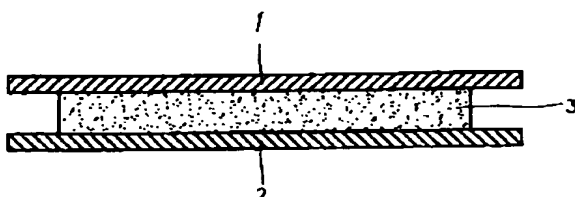
【図1】本発明による経皮デリバリーシステムの単層マトリックス型組成物の一例を示す断面図である。

【図2】本発明による経皮デリバリーシステムの多層マトリックス型組成物の一例を示す断面図である。

【符号の説明】

- 1、11 離形紙
- 2、12 背面層
- 3、13a、13b、13c 基質層

【図1】



【図2】

